Aus der Medizinischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. N. Henning

Über die Bedeutung immunoelektrophoretischer Befunde bei der Myelomkrankheit

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Lore Maria Juchelka

aus Erlangen

1966

1966 № 157

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. med. Dr. med. dent. G. Steinhardt
Referent: Professor Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 16. - 18. Februar 1966

SONDERDRUCK

MEDIZINISCHE KLINIK

DIE WOCHENSCHRIFT FÜR KLINIK UND PRAXIS

Schriftleitung: Prof. Dr. med. Herbert Begemann
Prof. Dr. med. Hans-Werner Koeppe
Privatdozent Dr. med. Dr. phil. Herbert Lippert

Urban & Schwarzenberg · München–Berlin–Wien

61. Jahrgang, Nr. 19
13. Mai 1966
S. 744–750

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks,
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Über die Bedeutung immunoelektrophoretischer Befunde bei der Myelomkrankheit

Von F. Scheiffarth, H. Götz und L. Juchelka

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen–Nürnberg, Direktor: Prof. Dr. N. Henning

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 34 Kranke mit gesichertem Plasmozytom unter Berücksichtigung insbesondere der humoralen Befunde beurteilt. Zwar konnten in rund 80 % der hier beobachteten Kranken bereits klinisch bzw. röntgenologisch sichere Hinweise für ein multiples Myelom gefunden werden, aber in den übrigen 20 % ergab sich die Diagnose erst durch spezielle Sonderuntersuchungen oder im Krankheitsverlauf. Als wertvolle diagnostische Methode — auch für das klinische Routinelabor — erweist sich in diesem Zusammenhang die Immunoelektrophorese. Lediglich in einem Fall mit Hypogammaglobulinämie konnte auch mit ihr das Paraprotein nicht sicher aufgedeckt werden. In der Diskussion wird unter Berücksichtigung des einschlägigen Schrifttums vor allem auf die Diskrepanz zwischen den papier- und immunoelektrophoretischen Befunden eingegangen.

Die Erfahrungstatsache, daß das Plasmozytom klinisch vielfach frühzeitig nicht sicher zu erkennen ist, gab Veranlassung, auf Grund des eigenen Klinikgutes der letzten sechs Jahre die humoralen Befunde unter Berücksichtigung der klinisch, serologisch und röntgenologisch faßbaren Symptome zusammenzustellen. Dies ist um so mehr gerechtfertigt, als das noch behandlungsfähige Frühstadium klinisch vielfach verkannt bleibt bzw. als erst im Spätstadium der Erkrankung bei häufig irreparablen Komplikationen eine Einweisung in die Klinik erfolgt.

Die vorliegende Arbeit umfaßt ohne Auswahl sämtliche Myelomfälle in dem oben genannten Zeitabschnitt.

Krankengut

In den Jahren 1959 bis Mitte 1964 wurden an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen—Nürnberg insgesamt 34 Kranke aufgenommen, bei denen ein Plasmozytom nachgewiesen werden konnte.

Gemessen am papierelektrophoretisch faßbaren Serumeiweißbefund handelt es sich um 22 γ- und um 9 β-Myelome. Die γ-Myelome ließen sich ihrerseits in 12 γ_N[1]), 2 γ_1- und 8 γ_2-Typen differenzieren. Unter den β-Myelomen fanden sich 8 β_N- und 1 β_2-Typ. Darüber hinaus fanden sich im Krankengut zwei Patienten mit einem zwischen β und γ gelegenen Myelomprotein (Intermediärtyp) sowie ein Patient ohne faßbare Proteinveränderungen, ja sogar mit einer Hypogammaglobulinämie *(Tabelle 1)*.

Ergebnisse

Das nachfolgend zusammengestellte Krankengut ist nach Geschlecht und Alter, Papier- [23] und Immunoelektrophoresebefund [21] sowie nach humoralen Untersuchungsergebnissen (Gesamteiweiß, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Takata-Ara-Reaktion, Thymolreaktion, Serum-Laktatdehydrogenase und Sternalmarkbefund), ferner nach den Ergebnissen der Röntgenuntersuchungen aufgegliedert. Außerdem wurde der Bence-Jones-Eiweißkörper im Harn mitberücksichtigt.

Wie aus *Tabelle 2* ersichtlich, war im vorliegenden Krankengut kein Patient jünger als 40 Jahre; die meisten Myelomerkrankungen fanden sich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Von den 34 Myelomkranken verstarben ins-

[1]) Das tiefgestellte N soll bedeuten, daß der Myelomgradient in diesen Fällen mit der jeweils physiologischen, d. h. „Normal"-Fraktion zusammenfällt.

gesamt 22 (64,7 %); unter Berücksichtigung des Geschlechtes, wobei 18 Patienten (52,9 %) männlich und 16 Patienten (47,1 %) weiblich waren, ergibt sich ein Verhältnis von 1,13 : 1,00.

Bei Vergleich der *papier- und immunoelektrophoretischen Befunde (Tabelle 3)* konnte festgestellt werden, daß bei ein- und demselben Papierelektrophoresetyp, etwa einem γ_N-Myelom, unterschiedliche Präzipitationsphänomene aufgetreten waren. Das Myelomprotein stellte sich zwar jeweils als ein Präzipitatbogen zuäußerst des gesamten Liniensystems dar; es kann aber durch seine unterschiedliche elektrophoretische Mobilität, durch seine unterschiedlichen immunologischen Beziehungen zum β/γ-System sowie schließlich rein quantitativ in weitere Typen differenziert werden. In *Tabelle 3* und in den *Abbildungen 1 bis 5* sind diese vergleichenden papier- und immunoelektrophoretischen Untersuchungsergebnisse aufgezeigt. Unter ihnen imponiert vor allem ein papierelektrophoretisch definiertes β_2-Myelomprotein, welches immunologisch einwandfrei als ein dem γ-Globulin verwandtes (immunologisch sogar identisches!) Protein in Erscheinung trat (*Abbildung 6*). Interessant ist ferner ein Papierelektrophoresestreifen mit den Zeichen der Hypogammaglobulinämie ohne Nachweis eines atypischen Proteins bei klinisch gesichertem Plasmozytom. Immunoelektrophoretisch konnte hier neben einem Antikörpermangelsyndrom (Verminderung des γ-Globulin-Präzipitats und Fehlen der $\gamma_{1\text{-}M}$-Subfraktion) eine relativ deutliche $\gamma_{1\text{-}A}$-Komponente nachgewiesen werden, die dem kleinmolekularen Myelomprotein in geringer Konzentration entsprechen dürfte (*Abbildung 7*). Weiterhin seien vier Beispiele angeführt, bei welchen jeweils in ein- und demselben Serum eine Myelomkomponente sowie ein makromolekulares Protein nachgewiesen werden konnte.

An insgesamt sieben Verlaufskontrollen konnten folgende serologisch-immunologische Phänomene beobachtet werden: In einem dieser Fälle stiegen trotz intensiver kombinierter Behandlung mit Zytostatika und Hormonen nach kurzzeitiger Besserung die Myelomproteinfraktion, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sowie die Plasmazellzahl im Knochenmark kontinuierlich an. Immunoelektrophoretisch ergab sich in der Terminalphase

Art der Myelom-proteine	Gesamtfälle		Geschlechtsverteilung männlich		weiblich		davon Todesfälle Gesamt		männlich		weiblich	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
β_N	8	23,5	5	62,5	3	37,5	7	87,5	4	57,1	3	42,9
β_2	1	2,9	—	—	1	100,0	—	—	—	—	—	—
β/γ	2	5,9	1	50,0	1	50,0	1	50,0	—	—	1	100,0
γ_1	2	5,9	2	100,0	—	—	1	50,0	1	100,0	—	—
γN	12	35,4	5	41,7	7	58,3	8	66,7	4	50,0	4	50,0
γ_2	8	23,5	5	62,5	3	37,5	5	62,5	3	60,0	2	40,0
ohne Serumveränderung	1	2,9	—	—	1	100,0	—	—	—	—	—	—

Tabelle 1. Aufgliederung sämtlicher Untergruppen der papierelektrophoretisch differenzierbaren Myelom-Typen

Lebensalter in Jahren	Zahl der Kranken		Geschlechtsverteilung männlich		Geschlechtsverteilung weiblich		davon Todesfälle Gesamt		davon Todesfälle männlich		davon Todesfälle weiblich	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
40 bis 50	6	17,6	4	66,7	2	33,3	6	100,0	4	66,7	2	33,3
50 bis 60	13	38,3	6	46,2	7	53,8	6	46,2	3	50,0	3	50,0
60 bis 70	9	26,5	5	55,6	4	44,4	7	77,8	4	57,1	3	42,9
über 70	6	17,6	3	50,0	3	50,0	3	50,0	1	33,3	2	66,7

Tabelle 2. Alters- und Geschlechtsverteilung für die Altersgruppen zwischen dem fünften und achten Jahrzehnt, wobei der prozentuale Anteil für jede Altersgruppe auf die Gesamtzahl der Kranken von 34, die Geschlechtsverteilung und die jeweils eingetretenen Todesfälle auf die Gesamtzahl der Altersgruppe bezogen wurde

Papierelektrophorese		Immunoelektrophorese	
Myelomprotein	Zahl der Kranken	Zahl der Kranken	Befunde
β_N	8	3	β_1-S
		1	β_2
		4	γ_1-A
β_2	1	1	γ_1-A
β/γ	2	1	γ_2
		1	Doppelung und Aufspaltung der γ_2-Linie
γ_1	2	1	γ_2 mit endständiger Aufspaltung
		1	γ_1-A
γ_N	12	3	γ_1-A
		8	γ_2 mit Varianten, d. h. mit unterschiedlicher Position im Verlauf der γ-Präzipitationslinie
		1	Präzipitat um den Auftragestrich (keine elektrophoretische Wanderung)
γ_2	8	6	γ_2 — äußerstes Drittel
		1	endständige Spaltung
		1	Auftragestrich
ohne Serumveränderung	1	1	fragliches γ_1-A

Anmerkung zu den immunoelektrophoretischen Symbolen:

Ältere Bezeichnung	Neueste Bezeichnung
$\gamma = \gamma_2 = \gamma_{ss} = \gamma 7S$	γG
$\beta_{2-A} = \gamma_{1-A}$	γA
$\beta_{2-M} = \gamma_{1-M} = \gamma 19S$	γM

Tabelle 3. Gegenüberstellung der papier- und immunoelektrophoretischen Befunde von 34 Myelomkranken

(etwa acht Wochen ante finem) eine Aufteilung des Myelomproteins in zwei Komponenten, die eine unmittelbar kathodisch von der Auftragsstelle, die andere im β_2-Bereich. Auch zu diesem Zeitpunkt zeigte die Papierelektrophorese nur ein γ_2-Myelom. Im übrigen fanden sich immunoelektrophoretisch die Zeichen eines Antikörpermangelsyndroms. In zwei anderen Fällen kam es ebenfalls, hier bereits papierelektrophoretisch faßbar, zu einer Abspaltung der Myelomproteine, einmal bei extremer Hy-

perproteinämie, im anderen Falle bei hochgradiger Hypoproteinämie (*Abbildung 8*). Die übrigen während des Krankheitsverlaufes mehrfach kontrollierten Seren zeigten in der späteren Phase der Erkrankung sekundäre Defektdysproteinämien bei Existenz des atypischen Proteins.

Unter den Serumproteinen des Albumin- und α-Globulin-Bereiches fiel in den untersuchten Myelomseren meist neben einer mehr oder weniger ausgeprägten Hypalbuminämie eine Anreicherung vorwiegend der α_2-Systeme, unter ihnen insbesondere des Zöruloplasmins und des α_2-Makroglobulins, auf; in einzelnen Fällen waren das α_2-Haptoglobin sowie das Sidrophilin vermehrt.

Von weiteren klinisch-serologischen Befunden sind die Werte der *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* von Interesse (*Tabelle 4*).

Der niedrigste Wert der BKS war 9/20 mm n.W., der höchste Wert 164/165 mm n.W., im Mittel betrug die BKS 103,6 mm n.W. in der ersten Stunde. Senkungswerte bis zu 30 mm n.W. in der ersten Stunde fanden sich immerhin in 8,8 % der Fälle, während allerdings die weitaus größte Anzahl von Myelomen, nämlich nahezu 80 % der Fälle, Werte über 70 mm n.W. in der ersten Stunde aufwiesen.

Die Aufteilung der hier festgestellten *Gesamteiweißwerte* in hyper-, normo- und hypoproteinämische Befunde ist in *Tabelle 5* wiedergegeben.

Unter dem Krankengut fanden sich Gesamteiweißwerte von 5,6 g% bis 14,8 g%; im Mittel betrug das Gesamteiweiß 9,3 g%. Die meisten Myelomkranken zeigten eine Hyperproteinämie, nämlich in 58,8 % der Fälle; aber immerhin 29,4 % der Fälle wiesen normoproteinämische Werte auf.

Von den *Serumlabilitätstests*, Takata-Ara- und Thymolreaktion waren in den hier untersuchten 34 Myelomfällen die Takata-Ara-Probe in 73,5 % stark pathologisch (60 bis 30 mg%) und die Thymolprobe in 41,2 % der Fälle stark erhöht (über 20 TE) ausgefallen (*Tabelle 6*).

Von den Werten der *Serum-Laktatdehydrogenase*, die allerdings nur in der Hälfte der Fälle untersucht wurde, fanden sich genau 9mal erhöhte Werte (bis zu 360 E), d. s. 50 % der untersuchten Seren, während in neun anderen Fällen die Norm nicht überschritten wurde.

Untersuchungen auf den *Bence-Jones-Eiweißkörper* im Harn ergaben nur in einem Fall eine positive Reaktion. Allerdings wurden bei sieben untersuchten Myelompatienten (aus dem vorliegenden Krankengut) trotz negativer Probe auf den Bence-Jones-Eiweißkörper bei vergleichender immunoelektrophoretischer Analyse von Serum und Harn, im Harn viel-

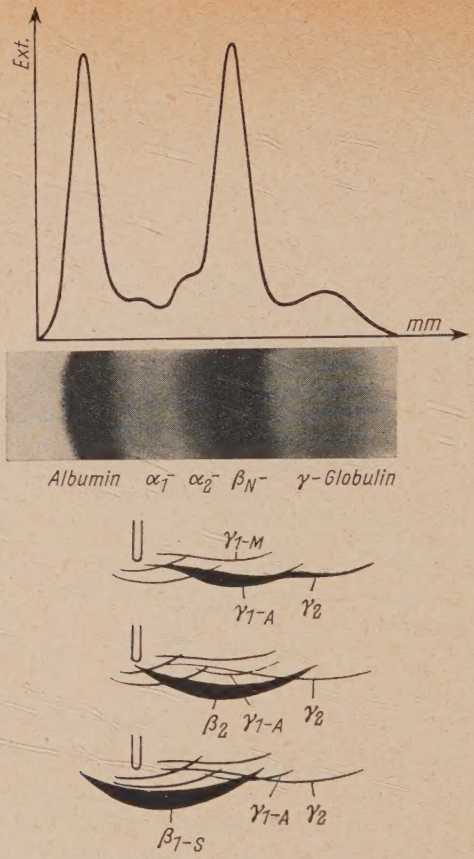

Abbildung 1. Papierelektrophoretisches β_N-Myelom mit immunoelektrophoretischen Äquivalenten

BKS-Werte in mm n.W. in der ersten Stunde	Zahl der Kranken	
	absolut	%
< 30	3	8,8
30 bis 50	2	5,9
50 bis 70	2	5,9
> 70	27	79,4

Tabelle 4. Werte der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit n.W. in mm/h (ausschließlich Einstundenwerte)

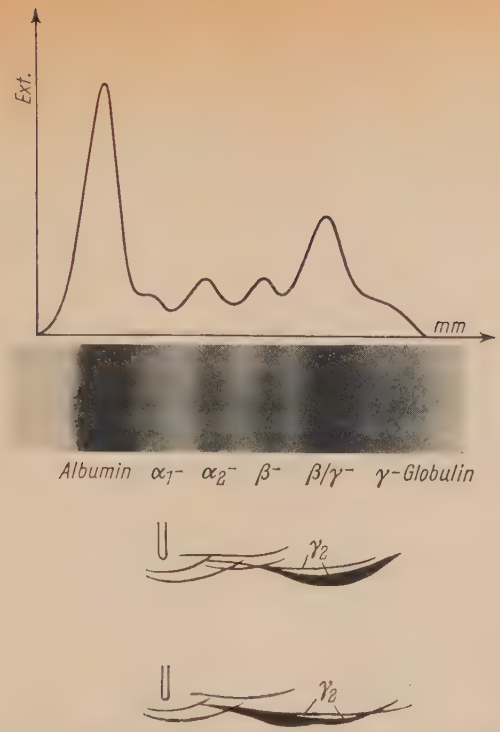

Abbildung 2. Papierelektrophoretisches β/γ-Myelom mit immunoelektrophoretischen Äquivalenten

fach mehrere Serum-Eiweißfraktionen, hier zumeist Albumin und α-Subfraktionen sowie das entsprechende Paraprotein in Spuren nachgewiesen.

Unter Berücksichtigung des *Sternalmarkbefundes* ist festzustellen, daß in der Mehrzahl der Fälle, nämlich in 61,8 %, die reifen plasmazellulären Reaktionen überwiegen. Bezogen auf

Gesamteiweiß	errechneter Mittelwert	Zahl der Kranken absolut	%
Hyperproteinämie: > 8,0 g%	10,92 g%	20	58,8
Normoproteinämie: 6,5 bis 8,0 g%	7,36 g%	10	29,4
Hypoproteinämie: < 6,5 g%	6,05 g%	4	11,8

Tabelle 5. Gesamteiweißwerte

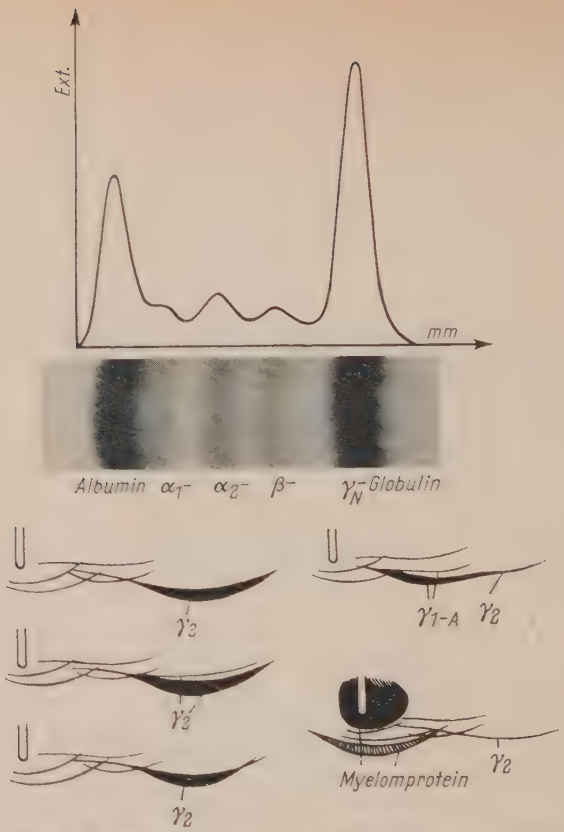

Abbildung 4. Papierelektrophoretisches γx-Myelom mit immunoelektrophoretischen Äquivalenten

die verschiedenen papierelektrophoretisch differenzierbaren Myelomtypen ergibt das vorliegende Krankengut für die reifzelligen Plasmozytome jeweils den höheren Prozentsatz, wobei die reifzelligen γ-Myelome prozentual an der Spitze stehen. Die Todesfälle sind hier am häufigsten bei den unreifzelligen Formen beobachtet worden. Beziehungen zwischen immunoelektrophoretischem Serumbefund und dem Zelltyp bzw. Reifungsgrad der Myelomzellen wurden im vorliegenden Zusammenhang nicht untersucht.

Röntgenologisch faßbare Veränderungen am Knochensystem konnten insgesamt in 70,6 % der Fälle (das sind 24 von 34 Myelompatienten) aufgezeigt werden. Es handelte sich meist um Rundherde.

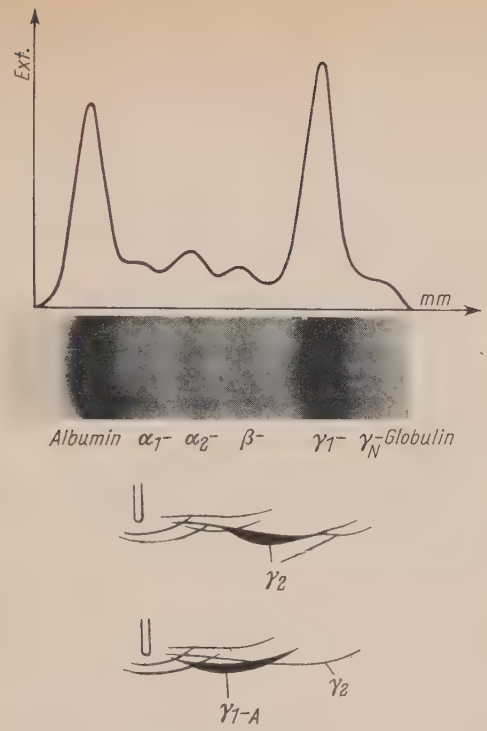

Abbildung 3. Papierelektrophoretisches γ_1-Myelom mit immunoelektrophoretischen Äquivalenten

Myelomtypen	Zahl der Kranken		Takata-Ara-Probe		Thymolprobe	
			positiv	negativ	positiv	negativ
	absolut	%	%	%	%	%
β	9	26,5	55,6	44,4	33,3	66,7
γ	22	64,7	86,4	13,6	50,0	50,0
β/γ	2	5,9	50,0	50,0	—	100,0
ohne Serumveränderungen	1	2,9	—	100,0	—	100,0

Tabelle 6. Aufteilung der Serumlabilitätstests auf die verschiedenen Myelomtypen

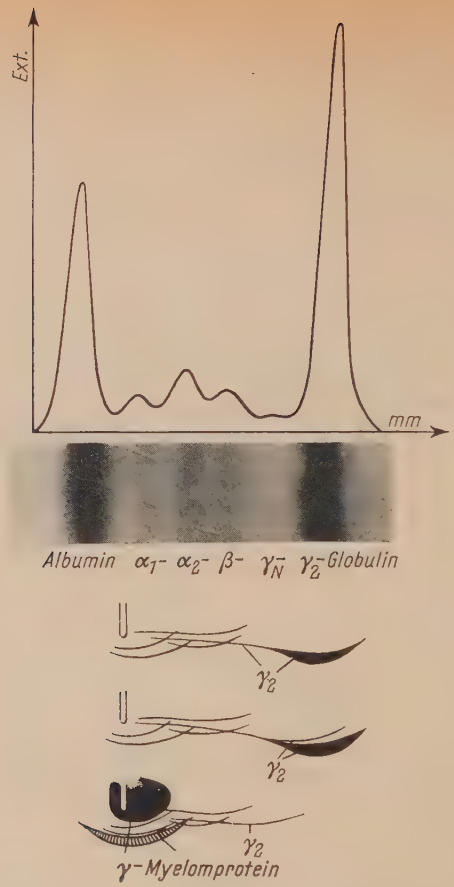

Abbildung 5. Papierelektrophoretisches γ_2-Myelom mit immunoelektrophoretischen Äquivalenten

In *Tabelle 7* findet sich eine Aufzeichnung über die Häufigkeit der *Lokalisation von Plasmozytomherden* bei den 34 beobachteten Patienten mit multiplem Myelom. Die Zahlen geben die absolute Befallshäufigkeit der einzelnen Skelettabschnitte an. Es versteht sich von selbst, daß bei ein und demselben Patienten mehrere Skelettabschnitte betroffen sein konnten. Am häufigsten befallen waren die Schädelknochen und die Wirbelsäule; weitaus weniger, aber am nächsthäufigsten die Rippen und die Beckenknochen. Die Klavikula war bei vier Kranken mit osteolytischen Myelomherden durch-

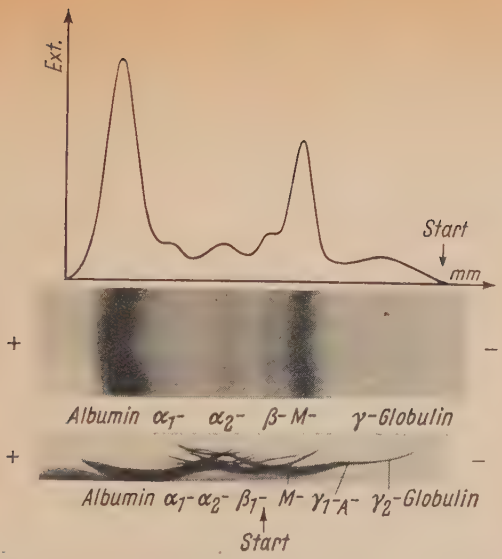

Abbildung 6. Paraproteinämieserum vom Typ eines β_2-Myeloms (papierelektrophoretisch), bei welchem sich das atypische Protein als γ-Myelomprotein — wahrscheinlich $\gamma_{1\text{-}A}$-Myelom — erwiesen hat (immunoelektrophoretisch)

setzt, die Mandibula in drei Fällen; in weiteren drei Fällen waren ein oder beide Oberschenkel, bei einem Kranken schließlich das Sternum von myelomatösen Knochenveränderungen betroffen.

Darüber hinaus fanden sich bei vier der beobachteten Patienten Rundherde in der Lunge.

An *Komplikationen* wurden im einzelnen Spontanfrakturen (14mal), Querschnittslähmungen (dreimal), weiterhin Niereninsuffizienzen auf dem Boden einer sogenannten Myelomniere (achtmal) sowie Zeichen eines Antikörpermangelsyndroms (24mal) gefunden. Klinisch zeigten sich unter den For-

	Fälle
Schädel	18
Wirbelsäule	18
Rippen	8
Becken	8
Klavikula	4
Oberschenkel	3
Mandibula	3
Sternum	1

Tabelle 7. Skelettlokalisation der osteolytischen Herde

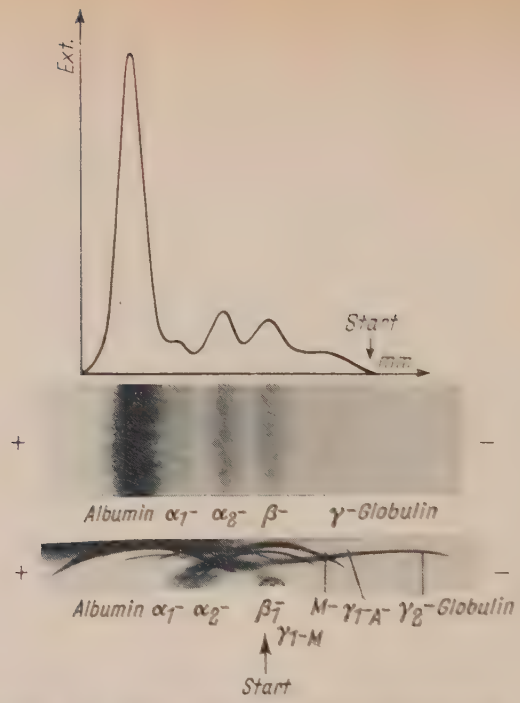

Abbildung 7. Serum mit Hypogammaglobulinämie ohne Nachweis (papierelektrophoretisch) eines Paraproteins bei klinisch gesichertem Plasmozytom. Immunoelektrophoretisch wurde ein zartes Präzipitat in Position des $\gamma_{1\text{-}A}$-Globulins aufgezeigt, von dem jedoch nicht sicher ist, ob es dem physiologischen Protein oder einem in geringer Konzentration vorhandenen $\gamma_{1\text{-}A}$-Myelomprotein entspricht

men des Antikörpermangels: chronische Enteritis (dreimal), allgemeine Sepsis (dreimal), chronische Bronchitis (siebenmal) sowie Pneumonien (elfmal); in einigen Fällen waren bei ein und demselben Patienten mehrere Infekte nachzuweisen.

Diskussion

Die meisten in der Literatur mitgeteilten kasuistischen Beiträge zur Krankheitsgruppe der Plasmazellproliferation, d. h. der Myelomatose [6, 16, 28, 31, 32, 42, 47, 53, 55, 61a, 61b] beinhalten neben klinischen Kriterien vor allem Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse der

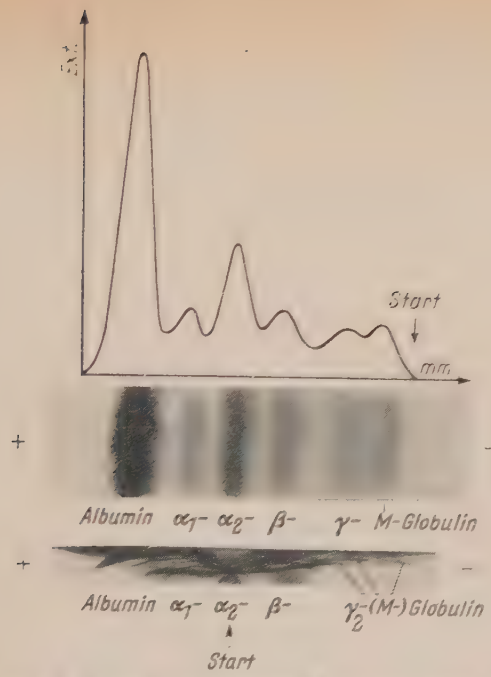

Abbildung 8. Papier- und immunoelektrophoretischer Befund eines Serums mit Doppelung des pathologischen Proteins ***(Kontrolle)***

Serumeiweißkörper unter besonderer Berücksichtigung des atypischen Proteins. Die Methoden der Serumanalyse sind dabei verschiedenartig und daher nicht vergleichbar; sie umfassen physikalische, chemische bzw. biochemische sowie immunologische Reaktionen, und sie dienen im wesentlichen der Frage nach den Beziehungen zwischen Plasmazellen und atypischem Protein. Die Fülle der Arbeiten beweist, daß die Problematik der Pathogenese und insbesondere des klinischen Verlaufes des Morbus Kahler noch keineswegs völlig geklärt ist; dies um so mehr, als klinisch wie serologisch eine weitaus größere Variationsbreite der Einzelbefunde bzw. auch des Krankheitsverlaufes besteht als bisher bekannt. Die klassische Symptomatologie der Plasmozytomkrankheit (extrem beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Hyperproteinämie, Proteinurie, Ausscheidung des soge-

nannten Bence-Jones-Eiweißkörpers, Nachweis eines atypischen Proteins, Anämie, typische Knochenherde) stellt zwar nach wie vor den Hauptanteil in kasuistischen Veröffentlichungen dar, sie wird jedoch durch weniger ausgeprägte Symptomenkomplexe in letzter Zeit prozentual zurückgedrängt, wie dies auch von anderer Seite [38, 61b] festgestellt wurde. Dies mag mit den in jüngster Zeit entwickelten serologischen Differenzierungsmethoden zusammenhängen, welche es gestatten, vor allem Frühstadien dieses Krankheitsprozesses zu erfassen.

Die *Nomenklatur* der verschiedenen Myelomproteintypen richtet sich nach wie vor nach der papierelektrophoretischen Konstellation, obwohl neuere, insbesondere immunologische Analysen ebenso wie Befunde nach elektrophoretischer Trennung in Stärkegel oder Polyakrylamidgel völlig neue Gesichtspunkte über die Eigenschaften der Myelomproteine gebracht haben [36, 37, 51a–c].

Die Tatsache, daß in der hier mitgeteilten eigenen Kasuistik insgesamt *Männer* relativ *etwas häufiger betroffen* waren *als Frauen*, entspricht auch den Angaben anderer Autoren [42, 55].

Mit Bezug auf das *Lebensalter* war festzustellen, daß der höchste Prozentsatz mit 38,3 % zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr lag, hiervon allerdings Frauen mit 53,8 % relativ häufiger befallen als Männer. Auch diese Beobachtung stimmt mit den Angaben der Literatur weitgehend überein, obwohl dort im allgemeinen eine größere Spanne des Lebensalters, also etwa 40. bis 70. Lebensjahr, angegeben wird [42, 55]. Erkrankungen diesseits des 40. Lebensjahres, d. h. bis zum 15. Lebensjahr, sind in der Literatur als Seltenheit vermerkt [58, 60], im vorliegenden eigenen Krankengut war die Myelomkrankheit erst nach dem vierten Lebensjahrzehnt aufgetreten.

Die *γ-Myelome* nehmen mit nahzu *65 %* den weitaus größten Prozentsatz unter den Myelomtypen ein. Unter ihnen findet sich am häufigsten die γ_N-Konstellation. Ihr folgen mit Abstand die *β*-Myelome. Als *relativ selten* müssen *β/γ-Typen* angesehen werden. Etwas problematisch sind Formen ohne sichere Serumproteinveränderungen. Fälle von *α*-Myelomen konnten an der hiesigen Klinik im Krankengut der letzten fünf Jahre nicht beobachtet werden. In zwei Fällen eines früheren Untersuchungs-

materials mit plasmazellulären Reaktionen und erheblicher Anreicherung der α_2-Glykoproteide und des Haptoglobins mußte zwar eine Myelomatose diskutiert werden, eine Sicherung der Diagnose war jedoch auch immunoelektrophoretisch nicht möglich. Bisher gehegte Zweifel an der Existenz von α-Myelom-Typen müssen auf Grund der Literaturangaben [1, 2, 11, 24, 26, 37, 64] jedoch als widerlegt betrachtet werden.

Die vorliegenden Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung von Papier- und Immunoelektrophorese entsprechen weitgehend den im einschlägigen Schrifttum angeführten Einzelbefunden über Myelomproteine [12, 22, 27, 28, 38]. So konnte insbesondere auch gezeigt werden, daß bei verschiedenen Patientenseren trotz gleichbleibenden Myelomtyps in der Papierelektrophorese unterschiedliche immunoelektrophoretische Phänomene zur Darstellung gelangen [8, 19, 20, 21a, 21b, 22, 27, 28, 46, 48, 57, 61a]. Diese Differenzen werden durch die unterschiedlichen Trennmedien, Papier und Agar, verursacht, wobei hauptsächlich die im Agar nachweisbaren endosmotischen-, Diffusions- sowie Gittereffekte eine Rolle spielen. Der Kliniker sieht zunächst in dieser *nicht völligen Vergleichbarkeit der mit verschiedenen Elektrophoresemethoden erzielten Ergebnisse* einen Nachteil der Agarelektrophorese. Doch die Erfahrung lehrt, daß gerade diese in verschiedenen Medien wirksamen Faktoren zu einer Bereicherung beitragen. Die Bedeutung dieser für die klinische Diagnostik wertvollen Methode der Immunoelektrophorese kommt gerade in der Analyse von Paraproteinen, Myelomproteinen und Makroglobulinen gegenüber anderen Serumeiweißfraktionen zum Ausdruck.

Außerdem hat es sich erwiesen, daß die *verschiedenen Myelomproteine* des β/γ-Bereiches, ungeachtet ihrer papierelektrophoretischen Darstellbarkeit, sich als *Varianten des γ-Globulins* mit mindestens einer gemeinsamen Antigendeterminanten ergeben. Sogar die in der Literatur beschriebenen α_2-Myelome zeigen immunologische Identitäts- bzw. Verwandtschaftsreaktionen mit den γ-Globulinen, hier dem $\gamma_{1\text{-A}}$-Globulin [27].

Auf Grund eigener Erfahrungen besteht die Möglichkeit, darüber hinaus atypische Proteine auch im β_1-Globulin-Bereich gegenüber den γ-Varianten abzugrenzen. Sie ent-

sprechen regelmäßig den papierelektrophoretisch als β_1-definierten Myelomproteinen.

Die Abwandlungen des γ-Globulin-Präzipitats, einschließlich der Aufspaltung und Verbiegung, sind heute auf Grund von Studien an fermentativ verändertem γ-Globulin ohne weiteres als quantitative Anreicherung verschiedener Antigendeterminanten des γ-Globulins zu deuten [27, 29, 31, 50, 52].

Es ergibt sich zugleich die Frage, ob die unterschiedlichen immunologischen Kriterien in der Myelomdiagnostik nicht auch über Beziehungen zwischen Art des Myelomproteins und Reifegrad bzw. Funktionszustand der Plasmazellen Aufschluß bieten. Bislang wurden jedoch gesetzmäßige Korrelationen zwischen Myelomprotein, Reifegrad der Plasmazellen und etwa der Prozeßaktivität eher abgelehnt, wenn man von einigen Einzelangaben in der Literatur absieht [6, 32, 63]. Neuere Untersuchungsergebnisse mit gezielten, spezifischen immunologischen Reaktionen haben zwar diese Frage wieder aktuell werden lassen [44], es konnten aber auch mit Hilfe der Immunoelektrophorese und der Immunofluoreszenztechnik bis heute *keine sicheren Gesetzmäßigkeiten zwischen Zell- und Serumproteinbefund* aufgezeigt werden [15, 25, 42, 54, 59].

Das als Komplikation auftretende sekundäre *Antikörpermangelsyndrom* [3, 4, 5, 13, 49, 61b], welches auch im vorliegenden Krankengut 24mal nachgewiesen wurde, ist vorwiegend im *Spätstadium* der Erkrankung bzw. bei generalisiertem Plasmozytom, insbesondere bei Patienten mit osteolytischen Prozessen, anzutreffen [18]. Dabei wurde in acht Fällen die sich anbahnende Immunparalyse immunoelektrophoretisch bereits vor Auftreten der entsprechenden klinischen Symptome aufgedeckt.

Unter den weiteren klinisch-serologischen Befunden fanden sich in den hier untersuchten Fällen immer wieder von der klassischen Symptomatologie extrem abweichende Einzelbefunde. So wurden z. B. mehrfach Fälle mit völlig normalen oder nur geringfügig beschleunigten Werten der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beobachtet, ferner unauffällige oder sogar verminderte Gesamteiweißwerte, was im übrigen auch durch entsprechende Angaben in der Literatur bestätigt wird [7, 14, 30,

33, 38, 39, 61b]. Auch das Fehlen der typischen Serumlabilitätstests wurde ebenso wie hier beobachtet [17, 56].

Die Angaben über den Nachweis des *Bence-Jones-Uroproteins* gehen auseinander [9, 43, 47, 55, 58, 61b, 65]. Eigene, noch nicht publizierte Untersuchungsergebnisse bei vergleichenden Analysen von Serum, Harn und Speichel Myelomkranker weisen darauf hin, daß das adäquate Paraprotein in den genannten biologischen Flüssigkeiten neben anderen — offenbar physiologischen Serumeiweißkörpern — zumeist nachweisbar ist, auch wenn die Bence-Jonessche Probe im Harn negativ war. Andere Autoren haben im Prinzip gleichartige Beobachtungen mitgeteilt [31a, 51e].

Die Erhöhung der *Serum-Laktatdehydrogenase* in immerhin 50 % der untersuchten Fälle dürfte als Kriterium des gesteigerten Zellumsatzes bzw. als Malignitätskriterium bewertet werden.

Die bei vorliegendem Krankengut aufgezeigten klinischen Symptome entsprechen im wesentlichen den in der einschlägigen Literatur mitgeteilten Befunden. Neben Knochenkomplikationen, die wohl am häufigsten beschrieben wurden [u. a. 34, 47, 53], wurden Nierenfunktionsstörungen mit Insuffizienzerscheinungen relativ oft beobachtet [12, 41, 47, 58, 65].

Literatur

1. *Atamer, M. A., A. A. Dietz:* J. Lab. clin. Med. 56 (1960), 44
2. *Balducci, R.:* Med. Perugia 51 (1960), 421
3. *Barandun, S., H. J. Huser, A. Hässig:* Schweiz. med. Wschr. 88 (1958), 78
4. *Barandun, S., H. Büchler, A. Hässig:* Schweiz. med. Wschr. 86 (1956), 33
5. *Barandun, S., H. Cottier, A. Hässig, G. Riva:* Das Antikörpermangelsyndrom, Benno Schwabe & Co., Basel–Stuttgart 1959
6. *Berg, G., F. Scheiffarth, K. Th. Schricker, B. Böhmer:* Dtsch. Arch. klin. Med. 204 (1957), 325
7. *v. Brand, V., E. Goetze:* Z. ges. inn. Med. 6 (1951), 228
8. *Breda, H. L., E. Gaspar:* Gaz. méd. port. 13 (1960), 604
9. *Cazal, P., G. Carli, J. Fischer:* Sem. Hôp. Paris (1956), 371
10. *Clausen, J.:* Science Tools 10 (1963), 30
11. *Comoli, G., G. Perolini, L. Castano:* Minerva med. (Torino) 53 (1962), 1788
12. *Da Costa, G. S. F., M. E. S. A. Relvas, M. J. Halpern, J. A. F. Da Silva:* Gaz. méd. port. 13 (1960), 583
13. *Eastham, R. D., W. B. Yeoman:* Acta med. scand. 166 (1960), 241
14. *Effert, S., G. Gehrmann, H. Odenthal, R. Rippert:* Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 2022
15. *Fahey, J. L., B. A. Askonas:* J. exp. Med. 115 (1962), 623
16. *Fine, J. M., R. Creyssel:* Rev. franç. Étud. clin. biol. 6 (1962), 766
17. *Gallo, A. B.:* Minerva med. (Torino) 54 (1963), 457
18. *Götz, H., F. Scheiffarth:* Acta haemat. (Basel) 25 (1961), 361
19. *Götz, H., G. Berg, F. Scheiffarth:* Z. Immun.-Forsch. 114 (1957), 72
20. *Grabar, P., R. Fauvert, P. Burtin, L. Hartmann, J. Courcou, J. Cavillon, M. Boufflerd:* Rev. franç. Étud. chim. biol. 1 (1956), 175

21. *Grabar, P., C. A. Williams:* a) Biochim. biophys. Acta 10 (1953), 193 b) Biochim. biophys. Acta 17 (1955), 67
22. *Grabar, P., P. Burtin:* a) Analyse immunoélectrophorétique. Application aux liquides humains biologiques, Masson et Cie, Paris 1960 b) Immunoelektrophoretische Analyse, Elsevier, Amsterdam 1964
23. *Grassmann, W., K. Hannig, M. Knedel:* Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), 333
24. *Gundi, A., A. Baronchelli, G. Lucarelli:* Minerva med. (Torino) 52 (1961), 790
25. *Haferkamp, O.:* Vortr. Med. Gesellschaft Erlangen, 1964
26. *Heinivaara, O., A. Eisalo:* Atca med. scand. 168 (1960), 211
27. *Heremans, H. F.:* Les globulines sériques du système gamma. Leur nature el leur pathologie, Masson et Cie, Paris 1960
28. *Heremans, H. F., M.-Th. Heremans, A. H. F. Laurell, C.-B. Laurell, J. Waldenström, L. Märtensson, J. Sjöquist:* Acta med. scand. 170 (1961), 7
29. *Hitzig, W. H.:* Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
30. *Jagerhofer, H.:* Wien. klin. Wschr. 72 (1960), 553
31. *Korngold, L., R. Lipari:* a) Cancer (Philad.) 9 (1956), 262 b) Cancer (Philad.) 9 (1956), 183
32. *Kubota, Ch., St. O. Schwartz, F. W. Putnam:* Acta haemat. (Basel) 16 (1956), 105
33. *Labendzinski, F., A. Chodera:* Pol. Arch. Med. wewnet. 27 (1957), 243
34. *Leonard, B. J.:* Clin. Radiol. (Edinb.) 12 (1961), 22
35. *Lohss, F., J. Wollensak:* Z. Naturforsch. 14b (1959), 328
36. *Lohss, F., G. Hillmann:* Z. Naturforsch. 8b (1953), 706
37. *Lohss, F., A. Hillmann-Elies, G. Hillmann:* Z. Naturforsch. 8b (1953), 619
38. *Märki, H. H., F. Wuhrmann:* Klin. Wschr. 43 (1965), 85
39. *Manché, L. C.:* Lancet 1 (1954), 25
40. *Martin, E., J. J. Scheidegger:* Schweiz. med. Wschr. 87 (1957), 439
41. *Muntendam, H.:* Ned. T. Geneesk. (1958), 1690
42. *Osserman, E. F.:* New Engl. J. Med. 261 (1959), 952 u. 1006
43. *Osserman, E. F., D. Lawlor:* Ann. N.Y. Acad. Sci. 94 (1961), 93
44. *Paraskevas, F., J. Heremans, J. Waldenström:* Acta med. scand. 170 (1961), 575
45. *Pineiro, R., R. C. Bishop, R. L. Kahn:* J. Lab. clin. Med. 53 (1959), 755
46. *Roulet, D. L. A., G. A. Spengler, E. Gugler, C. Ricci, G. Riva, A. Hässig:* Acta med. Helv. 28 (1961), 127
47. *Sandkühler, St.:* Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), 168
48. *Scheiffarth, F., H. Götz, K. Soergel:* Klin. Wschr. 36 (1958), 82
49. *Scheiffarth, F., H. Götz, H. Warnatz:* Med. Welt (1960), 893
50. *Scheiffarth, F., H. Götz, L. Zicha:* Z. Immun.-Forsch. 115 (1958), 92
51. *Scheurlen, P. G.:* a) Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 68 (1962), 520; b) Z. Naturforsch. 17b (1962), 598; c) Klin. Wschr. 42 (1964), 1060; d) Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 42; e) Klin. Wschr. 42 (1964), 827
52. *Schultze, H. E., G. Schwick:* Behringwerk-Mitt. 33 (1953), 11
53. *Schwartz, St. O., M. Cataldo:* Ann. intern. Med. 39 (1953), 1267
54. *Serre, H., C. Jaffiol:* Presse méd. (Paris) 66 (1958), 2044
55. *Sims, F. H.:* N. Z. med. J. 57 (1958), 435
56. *Sonnet, J.:* Rev. belge Path. 23 (1954), 197
57. *Spengler, G. A., D. L. A. Roulet, R. Bütler, A. Hässig, G. Riva:* Schweiz. med. Wschr. 90 (1960), 1262
58. *Stobbe, H.:* Z. ges. inn. Med. 10 (1955), 1085
59. *Vazquez, J. J.:* J. Lab. clin. Med. 51 (1958), 271
60. *Wagner, A.:* Fortschr. Med. 8 (1964), 285
61. *Waldenström, J.:* a) Adv. Int. Med. 5 (1952), 398; b) Acta paediatr. (Stockholm) 43 (1954), 87
62. *Weicker, B., K. Breddin, K. Röttger:* Dtsch. med. Wschr. 81 (1956), 655
63. *Weise, H., H. Lohse:* Blut 2 (1956), 315
64. *Wiedermann, D., M. Starec:* Vnitřní Lek. 5 (1959), 738
65. *Zinneman, H. H., H. Glenchur, D. F. Gleason:* Arch. intern. Med. 106 (1960), 172

Verfasser: Prof. Dr. F. Scheiffarth, Dr. H. Götz, Dr. L. Juchelka, 852 Erlangen, Krankenhausstraße 12

Bartels & Co. Druckereigesellschaft München 8

L e b e n s l a u f

Am 9. Mai 1938 wurde ich, Lore Maria J u c h e l k a, als zweites Kind des praktischen Arztes Dr. med. Otto Juchelka und seiner Ehefrau Hermine, geb. Schreiner, in Odrau/Sudetenland geboren.

Im September 1944 trat ich in die dortige Volksschule ein. Infolge der Kriegsunruhen mußte ich bereits nach 6 Monaten den Schulbesuch unterbrechen. Im Juni 1946 wurden wir als Deutsche von dort ausgewiesen. Vom September 1946 bis Juli 1949 besuchte ich die Volksschule in Georgensgmünd/Kreis Schwabach und vom September 1949 bis Juli 1957 die Oberrealschule in Weißenburg/Bayern. Wegen der Praxisverlegung meines Vaters nach Erlangen-Bruck kam ich im September 1957 an die Ohm-Oberrealschule Erlangen und unterzog mich auch an dieser Anstalt im Juni 1959 der Reifeprüfung.

Mit dem Winter-Semester 1959/60 begann ich mein Medizin-Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Im Oktober 1960 absolvierte ich den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung und im Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung an dieser Hochschule. Im Herbst 1965 beabsichtige ich das medizinische Staatsexamen abzulegen.

An dieser Stelle erlaube ich mir,

Herrn Professor Dr. F. S c h e i f f a r t h
für die freundliche Überlassung des Themas und

Herrn Professor Dr. N. H e n n i n g
für die Übernahme des Referates zu danken.

Mein Dank gilt besonders Fräulein Dr. H. G ö t z
für die liebenswürdige Anleitung und Unterstützung
bei der Anfertigung dieser Arbeit.